

Public health genomics of infectious diseases: insights gained from chlamydia trachomatis infertility diagnostics

Citation for published version (APA):

Malogajski, J. (2014). *Public health genomics of infectious diseases: insights gained from chlamydia trachomatis infertility diagnostics*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20141216jm>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20141216jm](https://doi.org/10.26481/dis.20141216jm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Advances in genomics created high expectations regarding the impact that those discoveries would have on healthcare. This process of responsible, effective and timely translation of genome-based information and technologies into health policies and practice for the benefit of population health is the core task of the field of Public Health Genomics. The focus of this thesis is the effective and timely translation of genome-based information in the field of infectious diseases.

General Introduction provides an introduction of the topic and the outline of the thesis. The aim of this thesis was to explore the translation of genomic information in the diagnosis and treatment of infectious diseases in general and to improve and facilitate this translation in the diagnosis of Chlamydia induced tubal factor infertility (TFI) in particular. The objective of the **Part I** (Chapters 1 and 2) of the thesis was to provide an overview of the basic genomic and genetic findings with translational potential for application in diagnosis and treatment of Sexually Transmitted infections (STIs) of a high public health relevance and to explore the role of biobanks in research of infectious disease host genomics. The objective of the **Part II** (Chapters 3-5) of the thesis was to assess health needs of the Dutch women seeking fertility care, to explore strategies for the introduction of genomic biomarkers into the diagnosis of tubal infertility and to evaluate the attitudes of the Dutch gynecologist toward the implementation of the genomic biomarkers into routine infertility diagnosis.

Part I

The Human Genome Project opened the door for the translation of genome-based knowledge into every day clinical care. In **Chapter 1** the translational potential of basic genomic and genetic findings for HIV, CT, and HPV for application in public health and in diagnostics, treatment, and prevention of late complications of these infectious diseases was reviewed. We found many host genetic variants having a role in modulating the immune response to HIV, HPV and Chlamydia infections in the literature. Nevertheless, we also noticed an imbalance between the number of confirmed gene-disease associations and the number of practical applications of that knowledge.

In **Chapter 2** we examined the role of biobanks in basic research of infectious disease genomics, as well as their relevance in the translation of impending

knowledge and in the clinical uptake of genome-based knowledge in infectious diseases. We described the trend of growing numbers of biobanks which are founded and governed by hospitals and academic institutions and support the research in infectious disease genomics. We explored successful examples of research deriving from these biobanks. We also noticed that the trend of development of nation-wide or transnational collections of human and microbial samples and building large consortia and networks is ever increasing.

Part II

In **Chapter 3** an overview of the current state of the art of host genetic markers related to *Chlamydia trachomatis* infection is provided. By combining multiple SNPs in the Pathogen Recognizing Receptor (PRR) genes and genes in linked pathways, and combining them as susceptibility markers, a highly predictive test for tubal pathology-based subfertility can potentially be developed. We investigated the potential translational and clinical value of adding these diagnostic host genetic marker profiles to the current clinical management of infertility. A public health genomic (PHG) model as a possible facilitator in the process of implementing host genetic markers into clinical applications is considered.

In order to facilitate the translation process of *Chlamydia trachomatis* related host genomic markers influencing the course and outcome infection, in **Chapter 4** we explored the potential need for introducing genomic testing in the routine investigation of tubal factor infertility (TFI) by assessing health needs of the target population. We designed a 3-step framework for the assessment of fertility care-related health needs. In step 1, we identified services/strategies currently in place in fertility care in the Netherlands and found no consensus on the sequence of diagnostic procedures in routine fertility work-up, including investigation of tubal pathology as a possible cause. In step 2, we defined the characteristics of the target population for fertility care in the Netherlands and assessed their health needs. The population of women undergoing fertility investigation in the Netherlands is growing older and their demand for fertility care greater. Overall, the data show 5-10% annual increase in demand for medical assisted reproduction in many developed countries over the last 5 years. Screening and surveillance data on Chlamydia infection show either persistent or increasing prevalence rates of the infection among young adults. This might

have clinical implications in 10 to 15 years, resulting in increased number of women being assessed for the risk of TFI. Finally, in step 3 we proposed a strategy for improving the accuracy of the first line testing by correlating host genetics with infection outcomes. Our new proposed screening strategy would aim to more accurately determine the risk of TFI and to reduce the number of misdiagnosis through synergistic action of serology and genetic testing, by taking blood samples for testing Chlamydia serology (CAT) and host genomic biomarkers (SNPs) early in fertility work-up.

In **Chapter 5** we assessed Dutch gynaecologists' attitudes towards the introduction of genetic testing in the routine screening for TFI and evaluated their knowledge about the genetic background behind different courses and outcomes of Chlamydia infection. We developed a questionnaire for the doctors working at the OB/GYN departments about their attitudes towards the addition of genetic testing in the diagnosis of TFI. Using the questionnaire, we surveyed 48 doctors providing fertility care in Academic hospitals in Maastricht, Groningen and Utrecht, in order to investigate what they perceive to be major challenges and major facilitating factors in introducing genetic testing in routine fertility work up. Cost-effectiveness was indicated by 100% of participants as an important factor in gaining their support for the introduction of the new screening strategy regardless of their position at the department or the hospital they work in. Clinical utility is recognized as the most important indicator of the quality of a genetic test with 56% of the respondents fully agreeing that clinical utility is the most important indicator.

In **Chapter 6** we discussed the findings described in this thesis and offered some recommendations for future studies.

De vooruitgang geboekt in genomics heeft hoge verwachtingen geschept wat betreft de invloed die deze ontwikkelingen hebben op de gezondheidszorg. Het proces van verantwoorde, effectieve en tijdige translatie van informatie en technologieën gebaseerd op het genoom naar beleid en beoefening in de gezondheidszorg ter bevordering van de volksgezondheid is de kerntaak van het veld *Public Health Genomics*. Dit proefschrift focust op de effectieve translatie van genoomgebaseerde informatie in relatie tot infectieziekten.

De General Introduction geeft een algemeen overzicht en beschrijft de achtergrond van translatie van genoom-gebaseerde informatie gerelateerd aan infectieziekten, daarna volgt in dit eerste hoofdstuk een uiteenzetting van de onderwerpen in dit proefschrift. Het doel van dit proefschrift was het exploreren van de translatie van genomische informatie naar de diagnose en behandeling van infectieziekten in het algemeen en in het bijzonder om deze translatie te faciliteren en te verbeteren binnen de diagnose van Chlamydia-geïnduceerde tubal factor infertiliteit (TFI). Het doel van **Part I** (hoofdstukken 1 en 2) van dit proefschrift is om een overzicht te geven van bevindingen binnen het veld van de genetica met translationele potentie voor de toepassing in de diagnose en behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen (SOAs) met een hoge relevantie voor de volksgezondheid en om de rol te exploreren van biobanken in het onderzoek naar de *host genomics* bij infectieziekten. Het doel van **Part II** (hoofdstuk 3-5) van het proefschrift is om de gezondheidszorgbehoefte in te schatten van Nederlandse vrouwen die fertiliteitszorg zoeken, om strategieën te bepalen voor de introductie van genetische biomarkers in de diagnose van TFI en om de mening van Nederlandse gynaecologen is ten opzichte van de toepassing van genetische biomarkers in hun klinische routine te inventariseren.

Part I

Het Human Genome Project verschafte toegang tot de translatie van genoom-gebaseerde kennis in de dagelijkse klinische zorg. **Chapter I** geeft een overzicht van de translationele mogelijkheden van genetische bevindingen voor HIV, CT, en HPV in volksgezondheid, diagnose, behandeling en preventie van late complicaties van deze infectieziekten. Wetenschappelijke literatuur beschrijft vele genetische varianten van de gastheer die een rol spelen in het modelleren van de immuunreactie tegen HIV, HPV en CT infecties. Desalniettemin blijkt er een disbalans te zijn tussen het aantal *gene-disease associations* en het aantal klinische toepassingen gerelateerd aan deze associaties.

SAMENVATTING

In **Chapter 2** hebben we de rol van biobanken onderzocht aangaande het onderzoek naar genomics binnen infectieziekten, alsmede hun rol in de translatie van kennis en het toepassen van *infectious disease genomics* in de klinische praktijk. In dit hoofdstuk wordt de trend beschreven van een groeiend aantal biobanken die opgericht en bestuurd worden door ziekenhuizen en academische instituten en die het onderzoek naar *genomics* in infectieziekten ondersteunen. We hebben succesvolle voorbeelden van onderzoek voortkomend uit informatie van deze biobanken, beschreven en daarnaast tevens een trend opgemerkt in de toenemende ontwikkeling van nationale of transnationale databases van humane en micro-organische samples en de opzet van grote consortia en netwerken.

Part II

Chapter 3 biedt een overzicht van de huidige stand van zaken met betrekking tot *host genetic markers* gerelateerd aan *Chlamydia trachomatis* infectie. Door het combineren van meerdere *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) in de *pathogen recognition receptor* (PRR) genen en van genen in gerelateerde pathways, welke vervolgens als vatbaarheidsmarkers gecombineerd kunnen worden, kan mogelijk een hoog-voorspellende test voor TFI-geïnduceerde subfertiliteit ontwikkeld worden. We hebben onderzocht wat de potentiële translationele en klinische waarde van het toevoegen van deze diagnostische genetische markers uit het gastheerprofiel zou kunnen zijn voor het huidige klinische management van infertiliteit. Als een mogelijke faciliterende factor in het implementatieproces van *host genetic markers* in klinische toepassingen wordt een public health genomic (PHG) model beschreven.

Om de translatie van *Chlamydia trachomatis* gerelateerd aan *host genetic markers* te faciliteren, hebben we in **Chapter 4** de mogelijke behoefte om genoomtesten in de triage van TFI te introduceren verkend door de gezondheidszorgbehoeften in de doelpopulatie te bestuderen. We hebben een 3-staps kader ontworpen om deze inschatting te kunnen maken. In de eerste stap hebben we services/strategieën geïdentificeerd die momenteel in de fertiliteitszorg in Nederland gebruikt worden. Daarbij hebben we geen consensus gevonden over de volgorde van diagnostische handelingen in de klinische routine ook niet aangaande onderzoek naar ovariumpathologie als mogelijke oorzaak. In stap 2 hebben we de karakteristieken gedefinieerd van de doelpopulatie voor fertiliteitszorg in Nederland en is de gezondheidszorgbehoeften van deze populatie bestudeerd.

De gemiddelde leeftijd van de populatie vrouwen die fertiliteitsonderzoek ondergaat neemt toe evenals de vraag vanuit deze populatie naar fertiliteitszorg. Gedurende de afgelopen 5 jaar is in een groot aantal Westerse landen een jaarlijkse toename gevonden van 5-10% in de vraag naar medische interventie bij de reproductie. Screening en surveillance data van Chlamydia-infecties beschrijven persistente of toenemende prevalentie aantallen aangaande de infecties onder jongvolwassenen. Dit heeft mogelijk klinische implicaties over 10 tot 15 jaar, resulterend in een toenemend aantal vrouwen die onderzocht zullen worden op mogelijke TFI. Ten slotte, in stap 3 hebben we een strategie voorgesteld om de nauwkeurigheid van de eerstelijnstest te verbeteren door *host genetic markers* te combineren met de huidige anamnese. Onze voorgestelde screeningsmethode richt zich op een meer nauwkeurig geïnventariseerd risico op TFI en om het aantal misdiagnoses te verkleinen door synergistische aanpak van serologie en genetisch testen door middel van het nemen van bloedmonsters vroeg in het onderzoek naar fertiliteit en te testen op Chlamydia serologie (CAT) en *host genetic markers* (SNPs).

In **Chapter 5** hebben we de houding van Nederlandse gynaecologen onderzocht met betrekking tot het introduceren van genetisch testen in de routine screening voor TFI en we hebben hun kennis geëvalueerd aangaande de genetische achtergrond van verschillend verloop en uitkomsten van Chlamydia infecties. We hebben een vragenlijst ontwikkeld voor artsen die bij OB/GYN-afdelingen werkzaam zijn betreffende hun attitude jegens het toevoegen van genetisch testen in de diagnose van TFI. Gebruik makend van deze vragenlijst hebben we 48 artsen bevraagd die fertiliteitszorg voorzien in academische ziekenhuizen in Maastricht, Groningen en Utrecht, met als doel om te onderzoeken wat zij als belangrijke uitdagingen en faciliterende factoren zien in het introduceren van genetisch testen in de routinezorg voor fertiliteit. Kost-effectiviteit werd door 100% van de deelnemers als een belangrijke factor aangegeven voor hun steun voor de introductie van de nieuwe strategie, onafhankelijk van hun positie binnen de afdeling of het ziekenhuis waar zijn werkzaam zijn. Klinische utiliteit werd door 56% van de respondenten aangegeven als de meest belangrijke indicator van de kwaliteit van een genetische test.

In **Chapter 6** worden de bevindingen die in deze thesis zijn beschreven nogmaals uiteengezet en worden een aantal aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek.

